

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка



Ведение РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

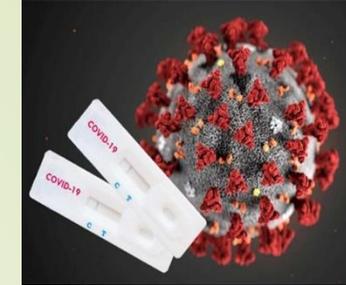
доц., к.м.н. Христуленко А.Л.
доц., к.м.н. Гнилицкая В.Б.
зав. каф., к.м.н. Тарадин Г.Г.
доц., к.м.н. Шпилевая Н.И.

**V Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... болезнь»
11-12 ноября 2021 г.
Донецк**

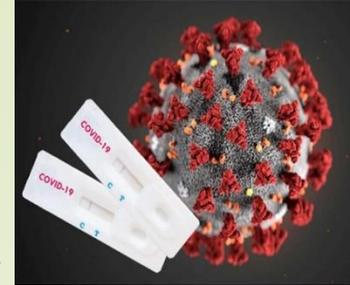


Инфекция SARSCoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением. Однако у некоторых пациентов (5–15%) развивается тяжелая пневмония, реже – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мультиорганной недостаточности.

Частота летальных исходов у пациентов с тяжелым COVID-19 достигает 20–30%, а у пациентов, которым проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), колеблется от 50 до 80–90%.



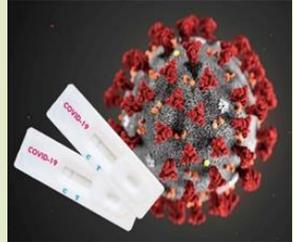
- В основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления и антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2), а также органонеспецифических и органоспецифических аутоантител, реагирующих с компонентами ядра, цитоплазмой, мембранными белками, цитокинами и др.
- Кульминацией «дизрегуляции» иммунной системы при COVID-19 является так называемый синдром «цитокинового шторма», получивший в рамках инфекции SARS-CoV-2 название «COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром» (COVID-19 associated hyperinflammatory syndrome) .
 - Развитие этой тяжелой «тромбовоспалительной» патологии послужило основанием для «репозиционирования» (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям широкого спектра противовоспалительных препаратов, которые в течение многих лет специально разрабатывались для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ).



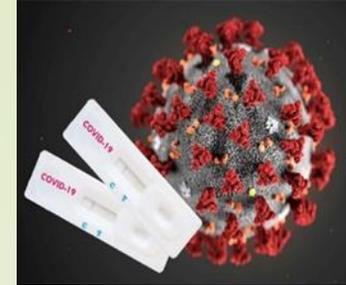
- Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием системных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний и других аутоиммунных болезней человека.
- К ним относятся лихорадка, фибромиалгия, артралгии и артриты, миалгии, миопатии, аутоиммунные цитопении, васкулопатии, поражение центральной и периферической нервной системы, кожи, эндокринных желез, патология легких, а аутоиммунный компонент представлен в первую очередь гиперпродукцией антифосфолипидных и антиядерных аутоантител.
- Частично перекрещивающиеся клинические, патологические и серологические проявления отражают определенное сходство иммунопатологических механизмов COVID-19 и ИВРЗ



- В настоящее время получены данные о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, разнообразных и длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19 и постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome).
- При этом выделяют две формы патологии, одна из которых проявляется персистенцией (4–2 недель) симптомов COVID-19, а другая (post-COVID-19 syndrome) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 уже в отсутствие SARSCoV-2 по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией антиSARS-CoV-2 антител. При этом у пациентов с post-COVID-19 syndrome могут выявляться аутоантитела, характерные для ИВРЗ.
- Представления о риске инфицирования вирусом SARS-CoV-2, характере течения и исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, по мере расширения клинических и эпидемиологических данных постоянно уточняются.



- ▶ Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. К факторам риска относятся пожилой возраст, прием высоких доз «противоревматических» препаратов, одномоментный прием нескольких «противоревматических» препаратов, особенно в комбинации с ГКС, высокая активность заболевания, наличие коморбидной и мультиморбидной патологии. Высокая частота «кардиометаболической» и легочной коморбидности, характерная для ИВРЗ, в случае развития COVID-19, может способствовать снижению эффективности терапии основного заболевания и затруднять диагностику инфекции (поражение легких).
- ▶ Следует также иметь в виду, что инфицирование SARS-CoV-2 может вызывать активацию воспаления при ИВРЗ, и некоторые клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при COVID-19, могут развиваться в дебюте или при обострении ИВРЗ: лихорадка, артралгии, усталость, миалгии, цитопении (в первую очередь лимфопения, реже анемия и тромбоцитопения), острая интерстициальная пневмония («матовое стекло»), миокардит, венозный тромбоз, сетчатое ливедо, увеличение концентрации СРБ, D-димера, ферритина. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение COVID-19 и увеличивать риск развития синдрома цитокинового шторма.

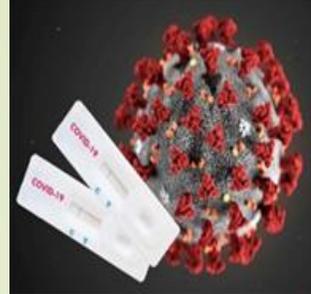


- В апреле 2020 г. на сайте Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) был представлен проект рекомендаций, в дальнейшем включенных во Временные методические рекомендации (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19) Минздрава Российской Федерации, в котором были отражены основные направления диагностики и тактики ведения пациентов с ИВРЗ в начале пандемии COVID-19 .
- В новой версии Временных методических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 13 (14.10.2021) сформулированы основные положения, касающиеся тактики ведения пациентов с ИВРЗ в период продолжающейся пандемии COVID-19

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19



Основные положения	Уровень согласия
Общие	
1. В период пандемии COVID-19 пациентам следует рекомендовать выполнение общих профилактических мероприятий , направленных на снижение риска инфицирования SARS-CoV-2, включая социальное дистанцирование, ношение масок, гигиену рук и др.	Высокий
2. Организаторам здравоохранения и врачам-ревматологам следует создать условия для сокращения очных обращений в медицинские учреждения за счет оптимального использования дистанционных методов (телемедицина, электронная почта, телефон и т. п.), оптимизации лабораторного мониторинга, интервалов между внутривенными инфузиями препаратов и др.	Высокий
3. При поступлении в медицинское учреждение пациенты должны предоставить справку об отрицательных результатах определения SARS-CoV-2, основанный на использовании стандартизованного ПЦР-теста.	Высокий



- Противовоспалительная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), стандартные базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 6, ИЛ-1, другим цитокинами и фактору некроза опухоли (ФНО) α , «таргетные» (т) БПВП (ингибиторы Янус-киназ), потенциально может оказывать положительное действие на течение COVID-19.
- С одной стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления,
- С другой стороны, их применение возможно только с учетом множества противопоказаний и побочных эффектов.



- В случае инфицирование SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ следует временно (до полного выздоровления) прервать лечение стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн), генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, блокаторами костимуляции Т-клеток, анти-В клеточными препаратами (ритуксимаб, белимумаб) и «таргетными» БПВП (ингибиторы янус-киназы и фосфодиэстеразы 4 типа) и обратится за консультацией к ревматологу;
- • Рекомендуется продолжить прием 4-аминохинолиновых препаратов (или назначить их при отсутствии противопоказаний) и сульфасалазина;
- Во время пандемии COVID-19 следует прервать «плановую» терапию циклофосфамидом и анти-В-клеточными препаратами (ритуксимаб) и не следует инициировать терапию стандартными БПВП (метотрексат, лефлуномид), ГИБП и таргетными БПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов; • При отсутствии подозрений на наличие инфекции SARS-CoV-2 и других противопоказаний рекомендуется иммунизация вакциной против пневмококковой инфекции.

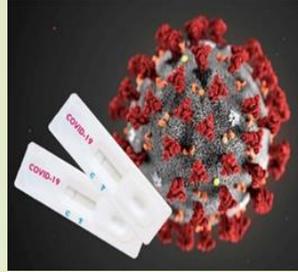


- Высказывающиеся в начале пандемии COVID-19 опасения о негативном влиянии НПВП на течение заболевания не подтвердились. Тем не менее у пациентов, получающих НПВП или парацетамол, должен проводиться тщательный мониторинг нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь при тяжелом течении COVID-19.
- В случае необходимости (лихорадка, боли, связанные с COVID-19) предпочтительней назначать анальгетики «по требованию»; с учетом гепатотоксичности доза парацетамола не должна превышать 3 г/сут.



Если по ревматологическим показаниям использование ГК целесообразно, то независимо от контакта больного с инфекцией COVID и инфицирования ею, эти препараты следует применять в дозах наименьших, но достаточных для достижения контроля ревматологических поражений.

Также независимо от контакта больного с инфекцией COVID и инфицирования ею, ГК не следует резко отменять.



- Прерывание терапии ГК не рекомендуется из-за риска надпочечниковой недостаточности, развитие которой особенно характерно для пациентов с тяжелым COVID-19.
- Материалы широкомасштабного (mega-trial) исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), свидетельствуют о достоверном снижении частоты летальных исходов на фоне лечения дексаметазоном у пациентов с тяжелым COVID-19, что нашло подтверждение в метаанализах контролируемых исследований. Однако тактика применения, эффективность и безопасность ГК у пациентов с ИВРЗ, заболевших тяжелым COVID-19 и находящихся на длительной поддерживающей терапии ГК, требуют дальнейшего изучения.
- В равной степени это касается и применения ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, ТЦЗ) в том случае, если пациентам, получавшим эти препараты до заболевания COVID-19, показано дополнительное назначение ингибиторов ИЛ-6 вследствие развития COVID-19-ассоциированного гипервоспалительного синдрома, который недостаточно контролируется ГК .

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID – 19



Терапия	Характеристика COVID -19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Парацетамол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
НПВП	Продолжить	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Продолжить при наличии показаний	Проводить
Глюкокортикоиды	Продолжить	Продолжить (попытаться снизить дозу)	Продолжить (попытаться снизить дозу до ≤ 10 мг/сут.)	Продолжить	Продолжить	Проводить

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID – 19



Терапия	Характеристика COVID -19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Стандартные БПВП						
Гидроксихлорохин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Метотрексат	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
Сульфасалазин	Продолжить	Продолжить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Проводить
Лефлуномид	Продолжить	В зависимости от клинической ситуации	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–14 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период

пандемии COVID – 19

Характеристика COVID -19



Терапия

	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	Вакцинация
--	--------------------------------	-----------------------------------	---	----------------------	---------------	------------

Препараты с предполагаемой иммуносупрессивной активностью

Азатиоприн	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Циклоспорин	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Микофенолата мофетил	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Такролимус	Продолжить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*

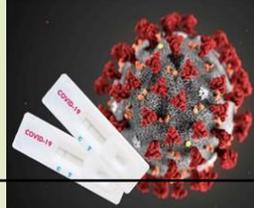
Цитотоксические препараты

Циклофосфамид, хлорамбуцил	Продолжить терапию при наличии абсолютных показаний	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить*
----------------------------	---	----------	----------	----------	--	------------

«Таргетные» БПВП

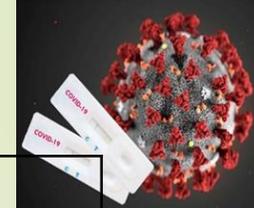
Ингибиторы JAK Тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	При необходимости назначить барицитиниб в стандартной дозе	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю после проведения вакцинации*
--	------------	---	---	--	--	---

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID – 19



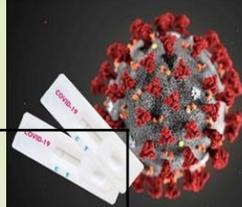
Терапия	Характеристика COVID -19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Генно-инженерные биологические препараты						
Ингибиторы ИЛ-6	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ФНО-α	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ИЛ-12/23 или ИЛ-23	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ИЛ-1	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Ингибиторы ИЛ-17	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить*
Абатацепт	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Прервать лечение на 1 неделю до и 1 неделю после вакцинации*
Анти-В-клеточная терапия	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)	Проводить не ранее чем через 12 недель после инфузии препарата; проводить следующую инфузию не ранее чем через 4 недели после 2-й дозы вакцины*
Белимумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления	Проводить *

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID – 19



Терапия	Характеристика COVID -19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Другие препараты с различными механизмами действия						
Колхицин	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Апремиласт	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить
Аллопуринол	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить, но оценить клиническую ситуацию в зависимости от тяжести COVID-19	Продолжить	Проводить

Рекомендации о терапии пациентов с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID – 19



Терапия	Характеристика COVID -19					Вакцинация
	Отсутствие инфекции SARS-CoV-2	Подозрение на инфекцию SARS-CoV-2	Положительный тест на инфекцию SARS-CoV-2	Развитие заболевания	Выздоровление	
Антиостеопоретические препараты						
Деносумаб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Отменить	Продолжить	
Бисфосфонаты	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Витамин D	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить
Антифиброзные препараты						
Нинтеданиб	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Нет данных	Продолжить	Проводить
Антиартрозные препараты («хондропротекторы»)						
Диацерин, глюкозамин-сульфат, хондроитин-сульфат, пиаскледин, алфлутоп	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Продолжить	Проводить

Примечание: * – низкий/умеренный уровень доказательности в отношении вакцинации против вируса SARS-CoV-2



- Таким образом, несмотря на потенциально тяжелые последствия инфицирования SARS-CoV-2, у большинства больных ИВРЗ, **противовоспалительная терапия должна быть продолжена в соответствии с рекомендациями АРР.**
- Следует избегать неоправданной отмены (или модификации) противовоспалительной терапии, что может привести к увеличению риска обострений ИВРЗ и тем самым создаст предпосылки для более тяжелого течения COVID-19 в случае последующего инфицирования SARS-CoV-2.
- В случае развития достоверного COVID-19 (как и при других вирусных или бактериальных интеркуррентных инфекциях) проведение противовоспалительной терапии, за исключением ГК и, вероятно, ГХ, следует приостановить до полного выздоровления. Сроки возобновления и характер терапии следует обсудить индивидуально.

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19



После достоверного контакта с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, и при наличии достоверного или предполагаемого COVID-19

1. Срочное выполнение ПЦР-исследований мазков из носоглотки/ ротоглотки.	Высокий
2. У пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, не следует инициировать терапию сБПВП, ГИБП и тБПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.	Умеренный
3. В зависимости от тяжести COVID-19 следует временно приостановить проводимую противовоспалительную терапию; продолжить прием ГК <10 мг/сут. (в эквиваленте преднизолона); отсрочить назначение/приостановить проведение терапии сБПВП, тБПВП или ГИБП на время среднего инкубационного периода (6 дней после проведения теста ПЦР), после чего вернуться к обсуждению плана дальнейшего ведения пациента.	Высокий

Возобновление противоревматической терапии у пациентов с ИВРЗ после перенесенного COVID-19

1. Для больных с неосложненными формами COVID-19 (пневмония легкого течения или ее отсутствие) рассмотреть возможность возобновления противовоспалительной терапии через 10-14 дней от момента разрешения симптомов.	Умеренный
2. Решение о возобновлении противовоспалительной терапии у больных ИВРЗ, перенесших тяжелую форму COVID-19, следует принимать в индивидуальном порядке (учитывать риск тромбоэмболических осложнений, наличие органной патологии и др.)	Умеренный



Возобновление лечения после инфекции COVID-19

У больных, имевших неосложненное течение инфекции COVID-19 (при отсутствии пневмонии или при ее легком течении, находившихся на амбулаторном лечении или на самоизоляции), решение о возобновлении применения прерванных противоревматических препаратов (БМАРП, иммунодепрессанты, биологические препараты и ингибиторы янус-киназ) может быть принято через 7–14 дней после устранения клинических проявлений.

У больных с позитивным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2, но не имевших (и не имеющих) клинических проявлений, решение о возобновлении применения прерванных противоревматических препаратов (БМАРП, иммунодепрессанты, биологические препараты и ингибиторы янус-киназ) может быть принято через 10–17 дней после этого ПЦР-теста.

Решение о времени возобновления применения прерванных противоревматических препаратов у пациентов, выздоровевших после более тяжелых вариантов инфекции COVID-19, должно приниматься на индивидуальной основе.

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по ведению пациентов с ИВРЗ период пандемии COVID-19



Вакцинация	
Основные положения	Уровень согласия
5.2. После вакцинации против SARS-CoV-2 пациенты с ИВРЗ и члены их семей должны продолжать следовать всем вышеперечисленным рекомендациям, касающимся профилактики COVID-19.	Высокий
5.3. Вакцинацию рекомендуется проводить на фоне низкой активности или ремиссии ИВРЗ, оптимально – за 4 недели до начала лечения препаратами с предполагаемой иммуносупрессивной активностью.	Высокий
5.4. Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе или страдающие заболеваниями, при которых имеет место высокий риск лекарственной аллергии или идиосинкразии (системная красная волчанка и др.), должны наблюдаться в течение не менее 150 мин после вакцинации.	Высокий
5.5. Учитывая отсутствие достоверных данных о связи эффективностью вакцинации с титрами анти-SARS-CoV-2, определение антител в динамике не является обязательным, хотя в дальнейшем может иметь значение для оценки выраженности коллективного иммунитета.	Умеренный
5.6. У пациентов ИВРЗ, получающих ГК, рекомендуется снизить дозу <math><10</math> мг/сут.	



Вакцинация

5.8. У пациентов, получающих внутривенную «пульс»-терапию ЦФ и ГК, вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через 1 месяц после плановой инфузии.

Постковидный-19 синдром

Рекомендации не разработаны. В зависимости от спектра клинических проявлений возможно назначение витамина D, НПВП, ГХ, ГК в низких дозах, антикоагулянтов, антидепрессантов и антифиброзной терапии.

Вакцинация

Умеренный

Низкий





БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!